

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

463

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Izrael KAWALER

Né le 26 Février 1909, à Porohy (Pologne)

Contribution à l'étude clinique
du Kala-Azar de l'adulte d'origine
méditerranéenne

Président de Thèse : M. RATHÉRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Izrael KAWALER

Né le 26 Février 1909, à Porohy (Pologne)

Contribution à l'étude clinique du Kala-Azar de l'adulte d'origine méditerranéenne

Président de Thèse : M. RATHÉRY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE PICART

59, Boulevard Saint-Michel, 59

1935

I. — PROFESSEURS

Anatomie
Physiologie
Physique médicale
Chimie médicale
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale
Pathologie médicale et générale
Pathologie chirurgicale
Anatomie pathologique
Histologie
Pharmacologie et matière médicale
Thérapeutique
Hygiène et médecine préventive
Médecine légale
Histoire de la médecine et de la chirurgie
Pathologie expérimentale et comparée
Hydrologie thérapeutique et climatologie
Clinique médicale
Hygiène et clinique de la première enfance
Clinique des maladies des enfants
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses
Clinique chirurgicale
Clinique ophtalmologique
Clinique urologique
Clinique d'accouchements
Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la Tuberculose
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
Professeurs sans chaire

MM.
ROUVIERE.
Léon BINET.
STROHL.
DESGREZ.
Robert DEBRE.
BRUMPT.
BAUDOIN.
CHEVASSU.
ROUSSY
CHAMPY.
TIFFENEAU.
LOEPER.
TANON.
BALTHAZARD.
LAIGNEL-LAVASTINE
FIESSINGER.
Maurice VILLARET.
LOEPER.
CARNOT.
CLERC.
Marcel LABBE.
LEREBoullet.
NOBECOURT.
H. CLAUDE.
GOUGEROT
GUILLAIN.
LEMIERRE.
CUNEO.
GOSSET.
GREGOIRE.
LENORMANT.
TERRIEN.
MARION.
BRINDEAU.
COUVELAIRE.
JEANNIN.
PROUST.
OMBREDANNE.
RATHERY.
LEMAITRE.
Pierre DUVAL.
SERGEANT.
BEZANCON.
MATHIEU.
HOVELACQUE.
MULON.
OLIVIER.
VERNE.
MOCQUOT.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.) .. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) .. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).. Pathologie médicale
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETITDUTAILLIS Pathologie chirurgicale
 PIEDELIEVRE ... Médecine Légale
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULE		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
HARVIER		VELTER	
LIAN			
PASTEUR-VALLE.			
RY-RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Bien faible témoignage de la vénération que j'ai pour sa chère mémoire.

A MA MÈRE

En témoignage de mes sentiments de profonde affection et d'infinie reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le professeur RATHERY

Professeur de clinique thérapeutique médicale

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de la Pitié

Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et nous a fait le grand honneur
d'en accepter la présidence, hommage
de respectueuse reconnaissance.

A TOUS MES MAÎTRES

INTRODUCTION

On a longtemps pensé que le Kala-Azar de l'adulte était l'apanage des populations de l'Inde et qu'il devait être distingué du Kala-Azar de l'enfant, plus particulièrement rencontré dans le bassin méditerranéen, le premier était causé par *Leishmania Nonovani*, le deuxième par *Leishmania Infantine*. Il est maintenant établi qu'il ne saurait y avoir de barrière véritable entre ces deux formes de la Leishmaniose viscérale et des statistiques récentes ont montré que l'enfant était assez souvent touché aux Indes, en Chine et inversement, que l'adulte était lui-même atteint dans les pays qui semblaient le domaine exclusif du Kala-Azar infantile : en Italie, en Grèce, dans l'Île de Malte, en Espagne, en Afrique du Nord et en France enfin où se sont multipliées peu à peu les observations du Kala-Azar de l'adulte.

Aussi bien le praticien doit-il de plus en plus compter avec le Kala-Azar de l'adulte, doit-il connaître son aspect clinique qui diffère par quelques côtés du Kala Azar de l'enfant, doit-il, en outre, penser à tous les moyens d'investigations dont il dispose aujourd'hui pour dépister cette affection.

Ces notions sont d'autant plus importantes à connaître qu'une médication spécifique, instituée à temps permet maintenant de guérir dans la presque totalité des cas, le Kala-Azar de l'adulte.

HISTORIQUE ET EXTENSION GEOGRAPHIQUE

Le Kala-Azar — deux mots juxtaposés qui signifient maladie noire — est une affection d'origine hindoue et il semble qu'elle ait été observée depuis près d'un siècle en diverses régions de l'Hindoustan.

Alors que Gilles considère le Kala-Azar indien comme une forme de l'ankylostomiase et que Rogers en fait une manifestation palustre, en 1903, presque simultanément Leishman et Donovan montrent, en découvrant le parasite du Kala-Azar indien que celui-ci est bien une entité morbide autonome. Cette constatation est bientôt confirmée par Laveran, Christophers, Castellani, Rogers.

En 1904 fut reconnu le premier cas de Kala-Azar méditerranéen en Tunisie par Cathoire, qui trouve et identifie le parasite dans la rate d'un enfant, mort d'anémie spléno-mégaly. En 1905, Pianese, à Naples, fait les mêmes constatations chez un enfant, mort d'anémie splénique. En 1907, Nicolle démontre les analogies avec le Kala-Azar hindou et identifie sa forme infantile. Cette forme infantile observée successivement en Tunisie, Espagne, Italie, Grèce, au Maroc, en Algérie n'apparut en France qu'en 1918 époque à laquelle Labbé, Ameuille et Targhetta en constatèrent l'existence chez deux enfants serbes, vivants depuis 18 mois à Nice. Le deuxième cas français, indiscutablement autochtone, concernant un jeune enfant né à Monaco et n'ayant pas quitté cette

localité fut décrit en mars 1922 par d'Oelsnitz, Balestre et Daumas. En 1923 la maladie apparaît à Marseille où les premiers cas sont décrits par d'Astros et Giraud et en 1926 d'Oelsnitz, Daumas, Liotard et Puech soulignent l'extension de l'endémie dans les Alpes-Maritimes. Durant les dernières années, le Kala-Azar infantile cesse d'être cantonné sur le littoral méditerranéen et est reconnu à Paris par Lereboullet, Chabrun et Blaze et dans la région des Vosges par Péhu et Bertoye.

Le Kala-Azar de l'adulte très semblable dans son apparence au Kala-Azar indien est généralement importé des pays exotiques ; Macédoine (Carnot, Libert, 1921), Maroc (Klippel et Pinard, 1922), Tunisie (Lémierre, Léon Kiudberg et E. Bernard ; Burnet et Masselot, 1925). Quelquefois son origine est discutable (Egypte ou France : d'Oelsnitz et Liotard, 1932), mais parfois et surtout récemment il semble réellement autochtone (TERRIEN et BIZARD, 1923 ; PLAZY, Germain et Mercandier, 1931).

Ainsi le Kala-Azar français d'abord localisé sur le littoral méditerranéen et observé presque uniquement chez l'enfant peut être désormais rencontré à tous les âges et en n'importe quel lieu du territoire français.

QUELQUES RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ORIGINE DU KALA-AZAR

Les recherches ayant trait au lieu, à la date et au mode de contamination des malades atteints de Kala-Azar sont assez décevantes. Cette question est complexe et nous retiendrons seulement les faits, dont la connais-

sance peut être utile pour l'interrogation des malades ou de leur entourage :

Aucun fait objectif n'a permis de prouver la possibilité d'un contagé humain direct.

Parmi les animaux domestiques, les chiens étant souvent atteints de leishmaniose, l'étiologie canine a été temporairement acceptée. Mais si l'infection canine et humaine ont concordé en Grèce (Bensis), en revanche on a constaté aux Indes, en Italie, en France, des discordances topographiques et chronologiques flagrantes entre les formes canine et humaine de la maladie.

On a incriminé comme hôtes intermédiaires du contagé les insectes et surtout les phlébotomes (observés dans le midi de la France et en particulier dans les Alpes-Maritimes) qui peuvent être porteurs des germes mais il n'a pas été démontré qu'ils pouvaient les transmettre à l'homme.

On est en droit de conclure, en définitive que le problème étiologique n'est pas encore résolu.

QUELQUES MOTS SUR L'AGENT PATHOGENE

L'agent pathogène est connu depuis 1903, époque à laquelle Leishman et Donovan l'ont découvert en même temps que Wright découvrait le parasite du bouton d'Orient. Ce dernier, qui, au point de vue bactériologique, ne se différencie pas de celui de leishmaniose généralisée, est pourtant différent et ne donne qu'une maladie locale ; il n'infecte jamais d'une façon générale l'animal le plus sensible cependant à la leishmaniose généralisée qui est le *spermophile citillus*.

L'agent pathogène du Kala-Azar, qui se cultive dans

le milieu de Noguchi et des N.N.N. (Novy, Mac Neal et Nicolle), évolue et se présente différemment dans les cultures et dans l'organisme humain.

Dans l'organisme humain il se présente sous forme de corps arrondi ou ovalaire ayant 2 mm. sur 4 de diamètre. Il ne contient qu'un anneau excentrique avec un petit anneau accessoire qu'on appelle le blépharoblaste. Il se colore au Giemsa.

En culture ce parasite prend une toute autre forme : il se développe sous la forme fusiforme et flagellée. Il existe un flagellum qui a deux fois la longueur du parasite et qui lui donne des mouvements animés, ce qui lui manque quand il se développe dans les tissus humains.

ETUDE CLINIQUE

Le début et les signes prémonitoires du Kala-Azar sont des plus mal définis et c'est pourquoi la période prodromique de cette maladie est celle des erreurs de diagnostic. Chez l'adulte il existe une longue période de malaises vagues et nullement caractéristiques, parmi lesquels on retrouve souvent de l'amaigrissement et surtout de la fatigue et de l'asthénie ; s'ils sont accompagnés d'une ébauche d'élévation thermique, ils éveillent presque toujours chez le médecin et l'entourage du malade la crainte d'un début de tuberculose. D'autres fois, ce sont les troubles digestifs récidivants qui attirent l'attention vers l'appendice ou vers la vésicule biliaire.

L'adulte atteint de Kala-Azar se présente avant tout comme un malade atteint d'anémie splénique fébrile, subaiguë ou chronique. Mais, dans cette anémie spléni-

que, la splénomégalie, la fièvre présentent des caractères particuliers qu'il importe de bien préciser.

L'anémie

On est frappé, dès le premier contact avec le malade, par son faciès anémique. Et, cependant, à le regarder très attentivement, c'est moins la pâleur qui domine qu'une certaine pigmentation de la peau, qu'une certaine coloration jaune chamois très caractéristique. Si on éverse les conjonctives, elles sont encore colorées et l'examen du sang, comme on le verra tout à l'heure, montre que l'anémie est généralement moins intense que chez l'enfant, où la pâleur, comme l'ont bien souligné les médecins de Nice, est d'un ton blanc laiteux ou d'un ton vieille cire. Cette anémie s'accompagne d'une asthénie marquée, asthénie faite de lassitude, l'indifférence.

La spléno-hépatomégalie

La splénomégalie se présente avec l'aspect d'une grosse rate plus ou moins ferme, plus renitente que dure et liguense, avec ou sans incisures marquées. Les médecins espagnols (Sadi de Buen, Pittaluga) ont souligné que le bord interne était souvent fortement encoché. Signe très distinctif, cette rate progresse assez rapidement, au point de devenir parfois considérable, à l'encontre des autres splénomégalias, même paludéennes, qui ne donnent jamais autant ce caractère de progressivité et d'énormité. De semaine en semaine on voit la rate envahir la fosse iliaque gauche, plonger dans le

bassin, dépasser la ligne médiane et envahir la fosse iliaque du côté opposé.

La splénomégalie s'accompagne toujours d'une augmentation plus ou moins importante du foie. Cette hépatomégalie est, elle aussi, progressive, encore qu'elle suive plus lentement le progrès de la splénomégalie. Le foie donne au palper une sensation un peu analogue à celle de la rate, faite plus de rénitence que de dureté.

Cette spléno-hépatomégalie ne s'accompagne pas des ganglions, à l'encontre de ce qui se passe chez l'enfant où la polyadénopathie est fréquemment rencontrée.

La fièvre

La température est aussi caractéristique au cours du Kala-Azar de l'adulte, à la seule condition de multiplier les examens thermométriques d'une même journée. La température est oscillante et elle présente en dehors des oscillations quotidiennes des longues ondulations entrecoupées de périodes apyrétiques. Ces rémissions vraies sont une cause d'erreurs importantes. Elles sont parfois prolongées et font croire à l'efficacité des traitements tentés jusque là contre une infection encore indéterminée. La fièvre dans le Kala-Azar n'obéit ni à la quinine ni aux antithermiques habituels.

Les symptômes accessoires

Les troubles gastro-intestinaux, si fréquents chez l'enfant, sont beaucoup moins marqués chez l'adulte. En

revanche, l'amaigrissement est un symptôme d'une réelle importance; c'est lui qui fait penser à la tuberculose, aux affections malignes; mais le contraste de l'amaigrissement de la face et du thorax, avec l'augmentation de plus en plus marquée du ventre, comme soulevé par la tumeur splénique, donne au malade atteint du Kala-Azar un aspect bien particulier.

LA FORMULE HÉMATOLOGIQUE

L'anémie avec leucopénie et inversion de la formule leucocytaire est caractéristique du Kala-Azar de l'adulte. Certains auteurs ont ajouté à cette formule la plaquettopénie.

La diminution du chiffre des globules rouges

Le chiffre des globules rouges peut se maintenir, pendant un certain temps, près du taux normal. Mais au fur et à mesure que la maladie progresse, le chiffre des globules rouges s'abaisse et varie généralement entre 2.000.000 et 3.000.000 environ. Le chiffre de l'hémoglobine subit généralement une chute parallèle. Pendant de longs mois, le nombre des globules rouges se maintient autour de ces mêmes taux avant de réaliser ces anémies extrêmes à 1.200.000, à 1.000.000, à 800.000, qu'on rencontre si fréquemment chez l'enfant. Or, ce qui caractérise cette globulopénie, c'est qu'elle n'obéit à aucun des médicaments qui agissent sur l'hématopoïèse; le fer, l'arsenic, la cure de Whipple et tous leurs succédanés restent inefficaces.

La leucopénie

Bien que, dans certaines observations, le chiffre des globules blancs reste voisin de la normale, on peut dire que la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire est la règle dans le Kala-Azar de l'adulte : les chiffres de 2.000, de 1.500 globules blancs sont habituels. Or, c'est aux dépens des polynucléaires que s'équilibre la formule blanche. Dans certaines observations, ce sont des mononucléaires qui l'emportent, dans d'autres des lymphocytes. Enfin, on trouve parfois quelques myélocytes, des métamyélocytes dans la formule blanche des malades atteints de Kala-Azar.

La plaquettopénie

Elle paraît être surtout l'apanage de certaines formes graves, des formes hémorragiques en particulier. Dans les formes qui évoluent sans hémorragies, il semble que les plaquettes obéissent à la règle qui veut qu'elles soient abaissées pendant la période d'état et qu'elles remontent à la période de convalescence.

Les signes accessoires

Le temps de saignement est parfois prolongé ; sa recherche doit toujours être faite avant de pratiquer une ponction de la rate.

Le signe de lacet peut être positif.

Le temps de coagulation est parfois légèrement retardé.

La résistance globulaire n'est généralement pas modifiée.

LES SYNDROMES HUMORAUX

Les syndromes humoraux ne sont pas moins caractéristiques du Kala-Azar de l'adulte. Ils sont surtout relatifs aux modifications des albumines, la viscosité sanguine, la tension superficielle.

Les modifications des albumines sanguines

Brahmachari, le premier, montra qu'il y avait dans le sérum des malades atteints de Kala-Azar, une globuline en excès qui précipitait par l'eau, l'englobuline. Cette constatation fut rapidement confirmée par les différents chercheurs. Mais on constata en outre qu'il y avait généralement une hypoprotéïnémie. F. Rathéry a trouvé, au contraire, une élévation des protides totaux. Le chiffre de la sérine est abaissé, tandis que celui des globulines est considérablement augmenté, d'où inversion du rapport sérine-globuline. Rathéry insiste encore sur l'élévation considérable du sucre protéidique; cette hyperprotéïdoglycémie n'avait pas encore été signalée.

La tension superficielle

Celle-ci a d'abord été étudiée par Chopra et Chaudhuiry et a toujours été trouvée abaissée. Aubry et Benhamou l'ont suivie chez quelques malades et l'ont trouvée basse à la période d'état, puis normale après le traitement spécifique.

La viscosité sanguine

La viscosité du sang est élevée dans le Kala-Azar et cette hyperviscosité persiste longtemps après la chute de la température et la réduction du volume de la rate.

Dans un travail récent, Chopra, Chaudury et Dé ont montré qu'elle persistait trois à quatre mois après la guérison apparente de la maladie.

L'ÉVOLUTION ET LE PRONOSTIC

L'évolution, quoique subaiguë, peut néanmoins durer deux, trois années sans complications immédiates. Mais, dans la règle, le Kala-Azar non traité conduit à la mort, soit par cachexie progressive avec anémie extrême, soit du fait de complications hémorragiques (hématémèses, mélaenas), soit du fait d'injections intercurrentes (grippe, pneumonie, broncho-pneumonie). Les accidents cardiaques, des œdèmes généralisés, des complications rénales peuvent hâter le dénouement.

En dehors de ces complications, on peut, sur quelques signes, établir un pronostic à brève échéance. L'abaissement extrême du chiffre des globules rouges, du chiffre des globules blancs, la diminution considérable du chiffre des plaquettes, l'élévation du taux de l'urée sanguine sont des éléments qui marquent une aggravation rapide. Mais, aujourd'hui, l'évolution et le pronostic sont totalement modifiés depuis qu'on sait reconnaître le Kala-Azar à ses débuts et depuis qu'on connaît le traitement spécifique des leishmanioses.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic différentiel s'impose d'abord avec des fièvres typhoïdes, paratyphoïdes, les collibacilloses prolongées, la mélitococcie, etc... et se fait à l'aide de sérodiagnostics et de l'hémoculture.

A la période d'état, le Kala-Azar peut être confondu avec toute splénomégalie chronique, avec toute anémie splénique.

On élimine facilement les anémies spléniques qui s'accompagnent des leucocytoses comme : la leucémie lymphoïde, caractérisée par une hyperleucocytose à type lymphocytaire, avec une hyperplasie généralisée du tissu lymphoïde, surtout des ganglions; la leucémie myéloïde, caractérisée par une hyperleucocytose considérable avec une hyperplasie myéloïde de la moëlle osseuse, de la rate et de l'ensemble du tissu hémopoïétique; l'anémie splénique myéloïde de l'adulte (Vaquez, Aubertin), affection à étiologie inconnue, caractérisée par une splénomégalie volumineuse, une anémie et par une leucocytose et par l'absence des ganglions.

Il faut éliminer aussi les anémies spléniques avec polynucléose comme : l'anémie splénique syphilitique, l'anémie splénique tuberculeuse.

Il faut faire le diagnostic avec les anémies spléniques avec formule leucocytaire normale comme : la maladie de Gaucher, affection dans la moitié des cas familiale, caractérisée par une rate énorme, une anémie généralement modérée et chiffre leucocytaire normal; le kyste hydatique de la rate, où la formule sanguine est normale, ne montrant qu'une légère anémie.

Le diagnostic plus délicat est le diagnostic avec des anémies spléniques avec leucopénie et hypopolynucléose. Il faut penser à :

L'anémie splénique paludéenne. Il s'agit des splénomégalias chroniques chez des anciens paludéens, splénomégalias qui s'accompagnent d'une anémie notable et de leucopénie avec abaissement du taux des polynucléaires.

L'anémie splénique hémolytique : anémie intense, splénomégalie, le foie normal; on ne trouve ni ascite, ni dilatations veineuses. La leucopénie est la règle et abaissement du taux des polynucléaires. Cette maladie n'évolue pas vers la cirrhose, contrairement à la maladie de Bauti.

Maladie de Bauti : avec ses trois phases d'évolution.

Première phase : c'est la phase de splénomégalie pure avec rate volumineuse et dure. Dans une seconde période, splénomégalie avec hépatomégalie, apparaissent les troubles digestifs et des signes hépatiques. Dans une troisième période (période cirrhotique) apparaît l'ascite. Il y a en même temps anémie, les globules blancs sont diminués avec abaissement du taux des polynucléaires et augmentation du taux des mononucléaires. Mais beaucoup de cas de la maladie de Bauti ne sont peut-être que le Kala-Azar méconnu.

En réalité, pour le diagnostic, il faut recourir à des moyens de laboratoire.

RECHERCHES DE LABORATOIRE

On peut les diviser en épreuves de présomption et en épreuves de certitude.

ÉPREUVES DE PRÉSOMPTION

On peut réunir sous ce terme une série de réactions ayant une réelle valeur pratique, quand elles complètent un syndrome clinique cohérent, mais insuffisantes en elles-mêmes à l'affirmation certaine du diagnostic.

Formol-leucogélification

Mackie et Napier ont fait en 1926 l'application de la formol-leucogélification, proposée en 1920 par Gaté et Papacostas, pour le diagnostic de la syphilis et caractérisée par une gélification massive du sérum sanguin, si on lui ajoute le vingtième de son volume de solution de formol à 40 0/0. Dans le Kala-Azar, on observe de plus une opacification assez rapide du sérum. Appliquée aux Indes anglaises sous le nom d'Aldéhyde-Test et étudiée par de nombreux auteurs, elle est considérée comme positive à la période d'état du Kala-Azar. Les résultats actuels de l'étude critique peuvent se résumer ainsi :

Cette réaction peut manquer au début de la maladie, elle peut être difficile à apprécier en raison des variations observées dans l'intensité et les délais d'apparition de la gélification et de la lactescence.

Enfin, et surtout, cette réaction peut apparaître parfois dans le sérum d'autres malades à des degrés variables de netteté.

Cependant, ces restrictions faites, il reste que cette épreuve est précieuse pour le praticien par sa grande simplicité et qu'elle est utile pour le diagnostic quand on l'interprète en concordance avec les signes cliniques.

Les Globulin Test de Brahmachari

Cet auteur a montré qu'un sérum du Kala-Azar mis en contact avec un excès d'eau distillée devient nuageux. De cette propriété il a déduit les applications suivantes:

Le Globulin Ring Test : si, dans un petit tube à essai contenant le sérum incriminé, on ajoute doucement de l'eau distillée, il se forme à la séparation des deux liquides un anneau opaque.

Le Globulin Precipitation Test : le mélange du sérum, avec deux ou trois fois son volume d'eau distillée, devient immédiatement nuageux.

Le Globulin Opacity Test est une modification destinée à apprécier les variations quantitatives de la réaction.

La réaction de Chopra et Gupta

Si, à la surface d'un sérum du Kala-Azar, on verse doucement une solution (1 à 4 0/0) d'un sel aromatique d'antimoine et plus spécialement d'Urée Stibamine, il se produit à la séparation des deux liquides un précipité immédiat et dense.

Le précipité qui se forme instantanément est massif, caséux, et sa densité est telle que dans un tube de petit calibre il forme une croûte adhérente aux parois per-

mettant de renverser le tube sans que le liquide s'écoule. Cette réaction est négative avec des sérums des sujets normaux ou atteints d'autres affections. Elle a comme autre avantage d'apparaître précocement dans la maladie.

En définitive, sa valeur sémiologique paraît très supérieure à celle de la réaction au formol. La seule cause d'erreurs de cette réaction est qu'elle peut être positive chez les sujets ayant récemment ingéré des sels de quinine. (Labernadie et Laffite.)

Parmi les épreuves de présomption, on peut signaler encore :

l'intradermo-réaction, aux extraits alcalins de leishmanies, que Monténégro a trouvé positive dans 80 pour 100 des cas de Kala-Azar;

la séroagglutination très infidèle;

la réaction anaphylactique, de Cristinia et Caronia (crise anaphylactique, provoquée chez un cobaye, préalablement inoculé avec des leishmanies, par l'injection intraveineuse d'un mélange de culture de leishmanies et du sérum de Kala-Azar).

ÉPREUVES DE CERTITUDE

Quand ces épreuves sont positives, elles ont une valeur indiscutable et permettent d'affirmer la réalité de la maladie. Elles reposent toutes sur la constatation du parasite.

Recherche du parasite dans leurs localisations organiques

Signalons pour mémoire les ponctions ganglion-

naïres actuellement abandonnées et les ponctions du foie qui n'ont pas prévalu. La ponction de la moelle osseuse se pratique au trocard dans le plateau tibial mais il n'est pas sans risque de traumatiser une région aussi proche de l'articulation. On a généralement recours à la ponction de la rate. Sa technique est actuellement classique : aiguille fine, accérée; immobilisation de la rate; aspiration; compression consécutive de l'abdomen et administration d'hémostatiques. Cette position n'est pas exempte de risque non plus et l'opinion de Brahmachari est qu'elle ne doit être pratiquée que si elle est absolument nécessaire au diagnostic. En tout cas, elle doit être évitée chaque fois que l'anémie est très marquée et que le temps de coagulation dépasse trop sensiblement la normale.

Recherche du parasite dans le sang circulant

Les leishmanies sont rares dans le sang circulant. La recherche est laborieuse et demande une grande patience; on est obligé de faire plusieurs examens pour trouver le parasite dans le sang. Pour augmenter les chances de réussite, on a eu recours à différents artifices. On a essayé de citrater le sang, puis de le centrifuger. Daumas, en traitant une petite quantité du sang par l'eau acétique, est arrivé plusieurs fois à déceler les leishmanies.

En tout cas, cette recherche mérite d'être faite et répétée dans tous les cas suspects puisqu'elle offre quelque chance de réussite.

Culture du sang sur milieu N.N.N.

Cette méthode peut parer à la pénurie des parasites

dans le sang. On a utilisé un milieu à l'agar et au sang du lapin (Nory, Mac Neal et Nicolle). La température la plus favorable au développement des leishmanies est entre 20° et 25°. Quand la culture est positive, elle met en évidence, dans un temps variant de trois jours à trois semaines, la forme flagellée du parasite.

Cette méthode paraît précieuse, puisque Brahmachari, sur 440 cas confirmés, a obtenu un résultat positif 426 fois, soit dans 97 pour 100 des cas. Les chances de réussite sont augmentées par l'injection préalable d'adrénaline au malade. (Brahmachari.)

Traitement d'épreuve

Malgré les différents modes d'investigation dont on dispose, il peut arriver que le diagnostic reste douteux. En pareil cas, beaucoup d'auteurs conseillent la mise en œuvre d'un traitement d'épreuve aux sels d'antimoine. Ce traitement, correctement appliqué, est dépourvu de tous risques.

TRAITEMENT

Un grand nombre de médicaments ont été essayés pour le traitement du Kala-Azar et longtemps la thérapeutique fut hésitante. A l'heure actuelle, la thérapeutique de la leishmaniose viscérale est mieux définie et fixée et comporte une action spécifique. Nous citons simplement pour mémoire quelques médicaments, qui sont maintenant abandonnés : les composés arsenicaux; atoxyl, hectine, arsenobenzol, novarsénobenzol, cacodylate de soude; les mercuriels; l'iode et les iodures. La quinine fut également employée; elle est sans aucun effet sur le Kala-Azar.

On peut diviser le traitement du Kala-Azar en deux parties : la médication spécifique, la médication adjuvante.

Médication spécifique : l'antimoine

Les composés d'antimoine employés dans le Kala-Azar sont assez nombreux : les uns sont minéraux, les autres sont des composés organiques. L'antimoine fut, en 1908, préconisé pour la première fois par Nicolle et Mesnil dans le traitement des trypanosomiasés. Plimier et Thompson l'ont expérimenté en 1913. Kenna et Machado l'employèrent avec succès dans deux cas de leishmaniose cutanée. C'est à l'école italienne que revient le mérite de recourir aux produits stibiés pour le traite-

ment du Kala-Azar. Di Cristina et Caronia en 1914, puis Castellani, et ensuite, aux Indes, Rogers, Mackic, Brahmachari avec succès ce traitement. Dès lors, le traitement spécifique du Kala-Azar était trouvé et grâce à lui le pronostic, jusque là sombre de la leishmaniose viscérale, a été heureusement modifié.

Composés minéraux

Les sels minéraux dérivés d'antimoine trivalent furent les premiers utilisés.

Le tartrate double d'antimoine et de potasse ou émétique ou tartre stibié fut le premier utilisé.

Il a progressivement fait place au tartrate double d'antimoine et de sodium, qui, spécialisé en France sous le nom de Stribyal, permit de traiter avec succès les premiers cas observés.

Ces produits ont donné et donnent encore d'excellents résultats, mais ils sont maintenant partiellement remplacés par des combinaisons organiques.

Composés organiques

Le Stribényl ou acétyl p. amino-phényl stibinate de sodium contenant 33,3 pour 100 d'antimoine est appliqué en solution de 1 à 3 pour 100 dans le sérum artificiel.

Le Néostibosane ou p. amino-phényl stibinate de diéthylamine contenant 33,3 pour 100 d'antimoine est appliqué en solution aqueuse de 10 à 25 pour 100.

Le Stibional, préparation italienne, dont 1 cmc. contient 0 gr. 018 d'antimoine.

L'Urée Stibamine, découverte par Brahmachari, est

une combinaison de l'acide pamino-phényl stibinique avec l'urée. Ce produit contient 36,9 p. 100 d'antimoine et est employé en solution aqueuse fraîche d'une concentration de 5 à 10 p. 100. Surtout employé aux Indes anglaises, ce produit est mieux toléré et moins toxique que d'autres produits aromatiques.

L'Authiomaline, dérivé soufré et stibié de lithine, est employée depuis quelque temps et bien tolérée par voie intraveineuse.

Les modes d'application et la posologie des sels d'antimoine

Pour détruire les leishmanies, les sels d'antimoine doivent être introduits dans l'organisme à un état de haute concentration. C'est pourquoi les injections intraveineuses représentent pour tous les sels d'antimoine la méthode de choix réalisant la plus grande activité et la meilleure tolérance. Les sels minéraux étant irritants pour les tissus peuvent être introduits dans l'organisme seulement par la voie intraveineuse. Pour les sels organiques moins irritants, on peut utiliser la voie intramusculaire ou intraveineuse; cette dernière voie est toujours préférable, surtout quand il s'agit d'un adulte.

La posologie des sels d'antimoine a été en France sans cesse à l'étude au cours des dernières années.

Le Stibyal, ou émétique de soude, est très inégalement toléré, la dose par injection varie dans des grandes proportions. Il convient de commencer par de petites doses et d'arriver après tâtonnements successifs à la dose limite. Chez l'adulte Lemierre, Léon Kindberg et Et. Bernard ont pu appliquer sans inconvénient les doses

variant de 0 gr. 20 à 0 gr. 50; en revanche, chez un malade de Carnot et Libert, la dose de 0 gr. 10 était mal tolérée. L'intervalle des injections est généralement de deux jours, le nombre des injections est au moins 20, de préférence 30.

Le Stibényl peut être appliqué à des doses variant de 0 gr. 05 à 0 gr. 30 chez l'adulte. Le nombre des injections, répétées tous les deux jours, peut atteindre et même dépasser le chiffre de 20.

Le Néostibosane peut être injecté à la dose de 0 gr. 30 chez l'adulte, dose qui est bien tolérée. Ce produit est appliqué par injections quotidiennes, soit en courte série de huit, séparées par un intervalle de plusieurs semaines, comme le conseille P. Giraud, soit en séries continues plus prolongées (d'Oelsuitz).

La posologie de l'Urée Stibamine a été établie par Brahmachari :

0 gr. 01 à 0 gr. 05 chez le nourrisson.

0 gr. 02 à 0 gr. 10 chez l'enfant.

0 gr. 05 à 0 gr. 20 chez l'adulte.

D'après l'auteur, on peut obtenir la stérilisation de l'organisme infecté avec une dose moyenne de 2 gr. 60 en 32 jours et 12 injections. Après d'autres auteurs, la dose paraît un peu forte et on peut obtenir la guérison avec la dose totale de 1 gr. 70 en douze injections.

Sel de lithium ou antimonothionalate de lithium est injecté à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 chez l'adulte.

En général on peut dire que les cas récents peuvent supporter un traitement énergique et sont par conséquent susceptibles de guérir vite. Les cas anciens doivent être traités avec circonspection, les doses étant plus faibles, plus espacées et plus lentement progressives.

Les effets thérapeutiques et les critères de la guérison

Les effets thérapeutiques sont habituellement d'une netteté remarquable. L'action des composés aromatiques, surtout, sur la fièvre est rapide; l'état général s'améliore, il y a augmentation du poids, l'apparence du malade se modifie. La réparation de la formule sanguine est plus longue à se dessiner et à s'accuser. L'action sur la spléno-hépatomégalie est assez rapide dans les cas récents; au contraire, le gros foie et la grosse rate durs des cas avancés persistent longtemps après cessation du traitement, par ailleurs effectif. Sur les réactions humorales, l'action du traitement stibié est, suivant les cas, plus ou moins tardive.

La guérison est établie :

- quand la température persiste longtemps normale;
- quand l'état général s'améliore progressivement;
- quand la splénomégalie et l'hépatomégalie, même persistantes, ont tendance à décroître;
- quand la formule sanguine se corrige progressivement;
- quand certaines modifications humorales ébauchent un retour vers la normale.

En conclusion, c'est la tendance régulière et ininterrompue vers l'état normal qui permet d'affirmer la guérison et cesser le traitement.

LES RESULTATS

Les résultats du traitement des leishmanioses viscérales se sont améliorés parallèlement à l'activité croissante des agents thérapeutiques utilisés. Ainsi, aux Indes

anglaises, Napier, avec des composés aromatiques, serait arrivé à réduire à 2 pour 100 une mortalité qui atteignait 95 p. 100. Les statistiques italiennes accusent une réduction à 20 p. 100 d'une mortalité atteignant avant 90 p. 100.

Les statistiques françaises sont moins favorables, mais il faut songer qu'elles englobent la période où la maladie était peu connue, les malades étaient traités à une phase avancée, souvent cachectique. Actuellement, la maladie est dépistée précocement et le traitement appliqué dans de bonnes conditions, les résultats du traitement ont tout à fait changés.

*Intolérance, résistance
et contre-indication du traitement stibié*

L'intolérance est exceptionnellement absolue, plus souvent partielle. Elle se produit plus facilement avec des sels minéraux qu'avec des sels organiques. Elle peut affecter différentes formes : élévations thermiques; troubles digestifs avec anorexie, diarrhée et vomissement; troubles respiratoires apparaissant sous forme de toux quinteuse avec des crises de suffocation; accidents rhumatoïdes, se manifestant sous forme de tuméfactions douloureuses poly-articulaires. En pareils cas, il suffit de diminuer la dose aux injections suivantes pour voir les accidents cesser.

La résistance au traitement stibié est caractérisée par l'inaction totale ou partielle des sels d'antimoine. Elle s'observe aussi plus fréquemment avec des sels minéraux qu'avec des sels organiques. Il est exceptionnel

de rencontrer des cas résistant à tous les sels d'antimoine et aboutissant presque fatalement à la mort.

Les contre-indications absolues ou relatives du traitement stibié résident dans l'intolérance complète et partielle aux sels d'antimoine et aussi dans l'apparition des manifestations de la période cachectique : œdèmes, purpura, insuffisance hépato-rénale.

Les traitements adjuvants et le traitement chirurgical

Il faudra prescrire :

Le repos complet, surtout dans les périodes fébriles.

Les toniques généraux devront être employés, mais on aura surtout recours à la médication arsénicale, ferrugineuse et opothérapique. Après quelques auteurs, on peut associer l'abcès de fixation au traitement spécifique. Dans le cas de stibio-résistance, on peut essayer les sels de bismuth.

Le traitement chirurgical par splénectomie donne des résultats inférieurs à ceux du traitement stibié; par conséquence, cette splénectomie est seulement justifiée si elle est dictée par l'éventualité exceptionnelle d'une stibio-résistance absolue.

OBSERVATION 1

*(Publiée dans Soc. Méd. Hôp. Paris, le 22 février 1935
par MM. F. Rathéry, M. Dérot et M. Conte)*

Le malade M... Mohamed, âgé de 33 ans, manœuvre, est originaire d'Algérie. Il dit avoir contracté la fièvre à l'âge de dix ans, fièvre qui se présentait par accès de 5 à 6 jours, calmés par la quinine et séparés par des intervalles apyrétiques d'une vingtaine de jours. La preuve du paludisme n'a jamais été faite.

Le malade entre en France en 1923, et pendant son séjour en France jusqu'à 1930 aucun accès fébrile, ni aucune autre maladie ne se manifestent.

En 1930 il retourne en Algérie. Les accès de fièvre réapparaissent sous forme de fièvre tierce. C'est pendant son séjour en Algérie que surviennent les troubles dont il se plaint maintenant, en particulier de la pesanteur dans l'hypocondre gauche. On lui fait de la quinine (per os et intramusculaire), mais sans effets sur les accès fébriles. Il rentre en France en novembre 1934. Il a maigri de 5-6 kilogr. La veille de son entrée à l'hôpital il aurait fait un accès fébrile avec frissons, sueurs, qui a duré 2 à 3 heures.

Le 3 décembre 1934 il entre à l'hôpital pour une fièvre irrégulière, pour une pesanteur dans l'hypocondre gauche, pour l'amaigrissement et de l'asthémie.

A l'examen on se trouve en présence d'un malade

fatigué, pâle. On est frappé par son teint spécial ; sale, terreux, chamois, qui aurait foncé, il y a quelques mois. Subictère des conjonctives. On ne remarque pas de plaque blanche dépigmentée ; pas de pigmentation des muqueuses.

L'abdomen est augmenté de volume. Dans l'hypocondre gauche on sent une rate ferme, indolore qui s'enfonce en haut sous le rebord costal et débord ce rebord de 7-8 cm. Splénomégalie indiscutable, dont on perçoit le bord antérieur crénelé. La rate est nettement verticale ; son grand diamètre a 21 cm.

Le foie hypertrophié, dur, déborde d'un travers de main le rebord costal. Le bord inférieur est lisse ; on le suit jusqu'à l'hypocondre gauche. Le bord supérieur est au cinquième espace intercostal, sur la ligne mammélonnaire. La hauteur de la matité hépatique atteint 17 cm.

L'examen somatique est négatif par ailleurs :

Poumons, submatité à la base gauche ;

Cœur, normal, pouls régulier à 70. T.A. 12-7 ;

Reflexes tendineux et oculaires normaux ;

L'examen des urines est négatif ;

La température est normale pendant tout son séjour à l'hôpital.

Pas d'hémorragies, sauf quelques hémorragies gingivales ; cependant à l'occasion d'une ovulsion dentaire il fait une hémorragie gingivale qui a durée plusieurs heures. Temps de saignement, 4 minutes ; temps de coagulation, 6 minutes. Pas d'adénopathie.

Un examen du sang fait le 24 décembre 1934 donne :

Hématies	2.950.000
Leucocytes	4.300
Polys neutros	43
Eosinophiles	1
Grands monocytes	8
Moyens monocytes	38
Hymphocytes	38
Hémoglobine	80 %

Après cette formule sanguine on peut dire qu'il s'agit d'une anémie avec leucopénie ; diminution de polynucléaires neutrophiles et prééminence de mononucléaires : donc anémie splénique à leucopénie du type mononucléaire.

Pour compléter l'examen du sang on fait des recherches suivantes :

Résistance globulaire :

Sang total :

Hémolyse commence à 4,6

Hémolyse totale à 3,6.

Hématies déplasmatisées :

Hémolyse commence à 4,4.

Hémolyse totale à 3,2.

Wasserman 0.

Calmette Massol : suspect.

Floculation, méthode Kahn : suspecte.

Réaction de Wermicke : partiellement positif.

On fait pratiquer les épreuves de laboratoire qui donnent : la formol-leucogélification et la réaction de Chopra et Gupta nettement positives ; la recherche du parasite dans le sang et la culture du sang sur milieu

N.N.N. sont négatives, mais la ponction de la rate a montré la présence de leishmanies.

La présence de leishmanies permet d'affirmer le diagnostic du Kala-Azar. On fait encore la recherche de troubles humoraux qui nous montre la diminution des albumines totales avec inversion du rapport sérine globuline :

R. A.	51
Urée	0,30
Cholest	2,05
Sucre libre	0,66
Sucre protéidique	2,90
Azotémie	113
Sérine	30
Globuline	83
sérine	
Rapport $\frac{\text{---}}{\text{globuline}}$	0,36
Tension superf.	56,50

On institue le traitement spécifique. On commence le traitement stibié par $1/4 \text{ cm}^3$ et on fait 9 injections intramusculaires : $1/4, 1/2, 3/4, 1-1-1-1-1$, soit 7 cm^3 $1/2$ d'antiomaline Poulenc, soit environ $0 \text{ gr.}06 \times 7,5 = 0 \text{ gr.} 45$ d'antimonothionalate de sodium et 7 cgr. 5 d'antimoine. Quelques signes d'intolérance; petite toux nocturne, surviennent. On met le malade au traitement de Whipple : hépharmone en ingestion et on arrête l'antimoine. Après un mois de séjour à l'hôpital et sous l'influence du traitement stibié, l'état général du malade est amélioré ; il ne souffre plus et a engraisé de 2 kg. Un nouvel examen du sang, fait le 25 janvier 1935 nous montre : z

Hématies	3.800.000
Leucocytes	6.000
Polys neutros	47
Eosinophiles	5
Gr. mononuel	5
Lymphocytes	41
Monocytes	2
PH	7,41
R.A.	52,8
Protides	104,5
Sérine	35
Globuline	61
sérine	
Rapport ————	0,57
globuline	
Globuline	0,57
Sucre libre	0,86
Sucre protéïd.	2,70

Le 20 février, le malade sortit de l'hôpital sur sa demande se déclare tout à fait bien. Il s'apprête à reprendre son travail et refuse toute nouvelle thérapeutique. Une nouvelle numération globulaire montre : Hématies 4.200.000 et Leucocytes 5.700.

Cette observation nous montre un cas typique de Kala-Azar chronique chez l'adulte, contracté en Algérie, dont le diagnostic a été fait par l'examen clinique et confirmé par l'examen de laboratoire. Cas remarquable par l'apyrevie (au moins pendant son séjour à l'hôpital) et par les profondes modifications humorales constatées : les protides totaux sont très élevés, la globuline est considérablement augmenté, le rapport sérine/globuline est à 0,36 et 0,51. Il faut noter aussi l'élévation

considérable du sucre protéïdique qui est à 2 gr. 90 et 2 gr. 70.

LES AUTRES OBSERVATIONS

Depuis les premiers cas de Kala-Azar chez l'adulte, observés en France en 1921 par Carnot et Libert, des multiples observations ont été publiées. En 1923, Ferrieu et Bizards publient une observation de Kala-Azar autochtone chez l'adulte. Depuis, plusieurs cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte ont été publiés à la Société médicale des hôpitaux de Paris : citons dans leur ordre d'apparition le cas observé à Toulon par Plazy, Marcaudier et Germain : celui signalé à Marseille par J. Olmer, le cas enfin d'Abrami, Grégoire et Wallick. Il faudrait mentionner encore la communication d'Oelsnitz et Liotard qui rapportent en détail, mais leur sujet avait fait précédemment un séjour en Egypte. En 1932, Cassoute, G. Giraud et Trabuc rapportent une nouvelle observation chez une jeune fille de 20 ans ayant toujours habité Marseille ; en 1933 J. Olmer, d'Oelsnitz et Mlle Gautseli rapportent des nouvelles observations. Enfin, en février 1935, deux nouveaux cas autochtones de Kala-Azar chez l'adulte publiés par R. Bernard, M. Poumailoux et J. Brincourt et par Decourt et Ch. Aries observés à Paris.

CONCLUSIONS

I. — Le Kala-Azar de l'adulte s'observe de plus en plus fréquemment en France et même à Paris, comme le démontrent les observations publiées dernièrement. Plusieurs des cas publiés sont des cas de Kala-Azar autochtone, puisque les malades n'ont jamais quitté la France.

II. — Cliniquement cette maladie se présente chez l'adulte comme une anémie splénique fébrile, subaiguë ou chronique avec une splénomégalie considérable, fièvre irrégulière, coloration caractéristique de la peau, amaigrissement et une anémie avec leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

III. — On peut constater des troubles humoraux importants. Ils peuvent porter sur les protides (hypoprotéïnémie pour les uns, hyperprotéïnémie pour les autres) ; dans notre cas nous avons pu constater en plus de l'élévation des protides totaux, de l'inversion du rapport sérine-globuline, une augmentation considérable du sucre protéïdique. Enfin on peut trouver des modifications de la viscosité sanguine et de la tension superficielle.

IV. — Les signes cliniques n'entraînent que des présomptions en faveur du Kala-Azar. Le diagnostic est assuré par des recherches de laboratoire, qui se divisent en épreuves de présomption (formol-leucogélification,

réaction de Chopra) et en épreuves de certitude (ponction de la rate, culture sur milieu N.N.N.) qui reposent sur la constatation du parasite permettant d'affirmer la réalité de la maladie.

V. — Du point de vue biologique il est à remarquer que les réactions indiquant les altérations qualificatives des globulines du sang (formol-leucogélification, réaction de Chopra) restent encore positives plusieurs mois après la guérison clinique.

VI. — L'antimoine est la médication spécifique du Kala-Azar. Les sels minéraux sont maintenant remplacés par des combinaisons organiques. Les effets thérapeutiques du traitement stibié sont d'une netteté remarquable et on peut dire que presque tous les cas du Kala-Azar, sauf quelques cas exceptionnels de stibio-résistance, traités à temps voulu, doivent aboutir à la guérison.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, GRÉGOIRE et R. WALLICK. — Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte. Splénectomie. Guérison. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 20 novembre 1931.
- AUBRY et BENHAMOU. — Le Kala-Azar de l'adulte. *L'Algérie Médicale*, Avril 1932.
- R. BÉNARD, M. POUMAILLOUX et BRINCOURT. — Un cas parisien de Kala-Azar traité par l'uréastibamine. suivi de guérison. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 15 février 1935.
- BEUHAMON, GILLE et NOUCHY. — Kala-Azar de l'adulte suivi de guérison. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 8 mai 1931.
- W. BEUSIS. — Le Kala-Azar en Grèce. Epidémiologie et clinique. *Presse Médicale*, 13 mai 1931.
- BIZARD et TERRIEN. — Cas de leishmaniose interne chez un adulte contracté en France. *Soc. Path. Exot.* Février 1923.
- BURNET et MASSELOT. — Un cas tunisien du Kala-Azar chez l'adulte. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 12 juin 1925.

CARNOT et LIBERT. — Un cas de Kala-Azar d'origine macédonienne survenu chez un adulte et observé à Paris. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 27 juin 1921.

CASSOUTE, P. GIRAUD et F. TRABUC. — Un nouveau cas de Kala-Azar chez l'adulte. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 24 juin 1932.

I^{er} Congrès International d'hygiène méditerranéenne, Marseille, 20-25 septembre 1932.

J. DECOURT et Ch. ARIÈS. — Sur un cas de Kala-Azar observé à Paris chez un adulte et rapidement guéri par la stibiothérapie. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 15 février 1935.

ESCHBACH. — Kala-Azar chez l'adulte. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 12 novembre 1926.

P. GIRAUD. — Le Kala-Azar infantile en France. *Archives Médecine des Enfants*, n° 4, avril 1926.

P. GIRAUD. — Le traitement du Kala-Azar infantile. *Marseille Médical*, n° 5, 15 février 1926.

P. GIRAUD. — Kala-Azar très grave rapidement guéri par l'uréastibamine. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 11 janvier 1935.

JACQUET. — L'anémie splénique infantile par Leishmania. Thèse de Paris, 1926.

Ch. JOYEUX. — Quelques données récentes sur la leishmaniose viscérale. *Biologie Médicale*, décembre 1932.

- N. LARRIER et GRIMAR-RICHARD. — Une méthode de diagnostic de la leishmaniose viscérale. Soc. de Biologie. Séance 22 juillet 1933.
- LAVERAN. — Nouveaux faits tendant à démontrer que le Kala-Azar méditerranéen doit être identifié avec le Kala-Azar hindou. Académie des Sciences, 14 avril 1914.
- LAVERAN. — Au sujet de l'histoire du Kala-Azar méditerranéen. Soc. Path. Exot. Janvier 1913.
- LEMIERRE, L. KINDBERG et Et. BERNARD. — Kala-Azar tunisien à évolution mortelle chez un adulte. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 3 avril 1925.
- C. NICOLLE. — Nouvelles acquisitions sur le Kala-Azar. *Académie des Sciences*, t. CXLVI, 1908.
- C. NICOLLE. — Aperçu sur le Kala-Azar. *Presse Médicale*, 18 mars 1914.
- D'OELSnitz, DAUMAS, LIOTARD et PUECH. — Quatre cas de Kala-Azar d'origine française. Résultats favorables du traitement par les injections intraveineuses d'émétique de soude. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 6 février 1925.
- D'OELSnitz et LIOTARD. — Le diagnostic et le traitement de la leishmaniose viscérale. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 15 janvier 1932.
- D'OELSnitz. — Diagnostic et traitement du Kala-Azar méditerranéen de l'enfant et de l'adulte. Masson et Cie, éditeurs. Paris, 1933.

- D'OELSNITZ et M^{re} GAUTSCHI. — Un nouveau cas autochtone de Kala-Azar de l'adulte rapidement guéri par le traitement stibié. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 10 mars 1933.
- D'OELSNITZ et E. CARCOPINO. — Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte avec production de l'ascite au cours du traitement stibié. Guérison par l'uréastibamine. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 27 oct. 1933.
- D'OELSNITZ et E. CARCOPINO. — Effets favorables de l'uréastibamine dans le traitement des formes stibiorésistante du Kala-Azar. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 27 octobre 1933.
- D'OELSNITZ, G. BONNET et A. RAYBAUT. — Observation d'un adolescent atteint de Kala-Azar et porteur de volumineuses adénites épitrochléennes. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 18 janvier 1935.
- J. OLMER. — Kala-Azar de l'adulte. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 9 octobre 1931.
- J. OLMER. — Un cas de Kala-Azar autochtone de l'adulte. *Presse Médicale*, 8 mars 1933.
- PLAZY, GERMAIN et MERCANDIER. — Un cas de Kala-Azar méditerranéen chez l'adulte, observé à Toulon. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 3 juillet 1932.
- G. PUECH. — Le Kala-Azar d'origine française. Son diagnostic et son traitement. Thèse de Paris, 1925.
- F. RATHÉRY, M. DÉROT et M. CONTE. — Un cas de Kala-Azar chronique chez l'adulte. Soc. Méd. Hôp. Paris. Séance 22 février 1935.

RUMPELMAYER. — Un procédé très simple de laboratoire pour le diagnostic précoce du Kala-Azar. *Soc. de méd. de Nice*, 5 avril 1929.

TSAKUAKIS. — Le Kala-Azar infantile à Paris. Thèse de Paris, 1931.

ZUCCARELLI. — Contribution à l'étude du Kala-Azar infantile autochtone. Thèse de Montpellier 1923.

